

UNIVERSITÉ DE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE 1971

THÈSE

10

POUR LE

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François CONGY

Né le 9 Mai 1939 à Brie-Comte-Robert (77)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1971

LEUCEMIES AIGUES AVEC MYELOFIBROSE

A propos de cinq observations de type cytologique réticulaire.
Histiocytose médullaire maligne (ou réticulosarcome médullaire)
avec myelofibrose.

Président : Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

UNIVERSITE DE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

par

François CONGY

né le 9 mai 1939 à Brie-Comte-Robert (77)

Interne des hôpitaux de PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le :

LEUCEMIES AIGUES AVEC MYELOFIBROSE

A propos de cinq observations de type cytologique réticulaire : histiocytose médullaire maligne (ou réticulo-sarcome médullaire) avec myélofibrose.

Président : Monsieur le Professeur BERNARD DREYFUS.



A la mémoire de mon père

A ma mère

A ma famille

A mes amis

A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin du C.H.U. Henri-Mondor

Qui a bien voulu nous confier
ce travail et en accepter
la présidence.

Nous le remercions de son
enseignement attentif et
bienveillant.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD
Professeur de Clinique des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Nous lui portons une grande
admiration et il reste
pour nous un exemple.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556024_0035

A Monsieur le Professeur Agrégé Cl. SULTAN

Nous le remercions de
ses précieux conseils.

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Externat

Monsieur 1e Docteur A. DUFOUR
Monsieur 1e Docteur GERARD-MARCHANT
Monsieur 1e Docteur J. VIGNALOU
Monsieur 1e Professeur J. CAMBIER
Monsieur 1e Professeur R. KOURILSKY
Monsieur 1e Professeur R. ANDRE
Monsieur 1e Docteur E. JOSEPH

Internat

Monsieur 1e Docteur M. PESTEL
Monsieur 1e Professeur B. KREIS
Monsieur 1e Professeur N. PERRAULT
Monsieur 1e Professeur J.B. BOUVIER
Monsieur 1e Doyen G. BROUET
Monsieur 1e Professeur J. BERNARD
Monsieur 1e Professeur B. DREYFUS
Monsieur 1e Professeur J. DI MATTEO

En témoignage de notre
respectueux attachement

A Monsieur le Professeur P. SATGE¹

En remerciement de son accueil
et de son aide à l'hôpital
Le Dantec de DAKAR (République
du Sénégal)

P L A N

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODE

CHAPITRE I :

OBSERVATIONS :

- Observation n° 1 : BEZ
- Observation n° 2 : BOI
- Observation n° 3 : FAS
- Observation n° 4 : LEG
- Observation n° 5 : GOD

CHAPITRE II :

SYNTHESE DES OBSERVATIONS :

- 1. Données cliniques
- 2. Examen hématologique
- 3. Evolution

CHAPITRE III :

PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Introduction

- 1. Réticulosarcome à localisation médullaire (revue de la littérature) et Réticulosarcome avec envahissement médullaire
- 2. Les leucémies aiguës avec myélofibrose
- 3. Les leucémies à monoblastes
- 4. Réticulendothéliose et histiocytophagocytose
- 5. La réticulose histiocytaire aiguë avec localisation médullaire
- 6. Les métastases de cancers

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les formes pancytopéniques des hémopathies malignes avec envahissement médullaire posent encore de nombreux problèmes cytologiques, histologiques et nosologiques.

Les examens histologiques plus nombreux et systématiques orientés plus particulièrement sur l'étude du tissu de soutien conjonctif, ont permis de faire quelques progrès dans ce domaine.

Si certaines leucémies aiguës ont un type cytologique bien défini, tant par la morphologie que par la cytochimie, il en est d'autres qui, malgré ces techniques, restent "atypiques" ou inclassables. Et ce dernier lot d'hémopathies, leucémiques ou non, difficile à classer, recouvre peut-être différentes variétés de leucémies ou d'affections du système réticulaire.

Nous avons recueilli cinq observations d'hémopathies avec myélofibrose, qui par leur caractères cliniques, cytologiques et histologiques nous ont semblé présenter un certain intérêt par les problèmes nosologiques et thérapeutiques qu'elles soulèvent.

MATERIEL et METHODES

Les cinq observations analysées dans ce travail ont été faites dans le service du Pr Bernard Dreyfus entre 1967 et 1971.

Trois malades sont décédés dans le service, mais la vérification n'a pas été autorisée. Un malade a été perdu de vue ; une malade enfin est en cours d'observation.

Les examens cytologiques et histologiques ont été revus par le même médecin.

Les hémogrammes et myélogrammes ont été colorés par la méthode de May-Grunwald-Giemsa.

Quant aux biopsies osseuses, faites avec le trocard de Tanzer, au niveau de la tubérosité iliaque postérieure, deux colorations ont été utilisées : hématéine-éosine-safran et imprégnation argentique de Gomori pour l'étude de la réticuline.

OBSERVATION N° 1

Mme B... Suzanne, 62 ans, sans profession, est hospitalisée le 30 décembre 1970 dans le service du Pr Bernard Dreyfus, pour une altération de l'état général et une anémie. Antécédents : appendicectomie en 1934, trois avortements spontanés, et, en 1952, une intervention réparatrice pour incontinence d'urine. Depuis deux mois, altération progressive de l'état général, fièvre insensible à différents antibiotiques, quelques douleurs erratiques, enfin, découverte par le médecin traitant d'une anémie.

A l'entrée dans le service : grande asthénie, température autour de 38°. L'examen clinique est pauvre : pas d'adénopathies, pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie, pas de syndrome hémorragique. L'examen cardiovasculaire et pulmonaire est normal. L'examen neurologique est normal, mis à part une hypoesthésie mentonnière discrète. Electro-encéphalogramme et FO sont normaux. La radiographie thoracique montre un comblement du cul de sac pleural gauche séquellaire ; il n'y a pas d'adénopathies médiastinales. La radiographie du squelette est normale ; la lymphographie n'est pas faite étant donné le mauvais état général. Enfin, la recherche d'un foyer infectieux est infructueuse, les hémocultures sont négatives ; les réactions tuberculiniques sont négatives.

L'hémogramme du 31 décembre 1970 : 3 080 000 GR, 8,6 g d'Hb, 25,7 % Hte, VGM : 83 μ 3, 87 000 réticulocytes, 7 500 GB, 39 % PN, 10 % myélocytes, 4 % métamyélocytes, 1 % érythroblastes, 2 % PE, 44 % de lymphocytes et 100 000 plaquettes.

Le myélogramme : os de dureté normale ; le frottis est de richesse normale avec 52 % de cellules anormales d'aspect réticulaire malin, 22 % de cellules granuleuses (5 % myélocytes, 4 % de métamyélocytes, 11 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % de polynucléaires eosinophiles), 6 % d'érythroblastes, 20 % de lymphocytes ; quelques noyaux nus. Mégacaryocytes non vus (Cliché n° 1).

La biopsie osseuse montre une charpente osseuse normale limitant des espaces médullaires extrêmement riches en éléments cellulaires effaçant le tissu cellulo-adipeux normal. Ce sont des cellules jeunes, peu différenciées, de grande taille, au noyau vésiculeux, ovoïde, nucléolé. Leur aspect

est celui de cellules réticulaires malignes. Les éléments myéloïdes normaux appartenant aux lignées érythroblastiques et granulocytaires ont presque complètement disparu ; il existe de rares mégacaryocytes. Sur les coupes colorées par le Gomori, la réticuline apparaît très densifiée (+++).

Cet ensemble histologique fait porter le diagnostic de localisation médullaire d'un réticulosarcome --(Clichés n° 2 et 3).

Les autres examens biologiques : ionogramme et glycémie, sont normaux. Le bilan hépatique est normal, l'électrophorèse des protides : 62 g/l de protides totaux, 35 g/l d'albumine, alpha-1 : 2 g/l, alpha-2 globuline : 10 g/l, beta-2 globuline : 9 g/l, 6 g/l de gammaglobuline. Hémostase : plaquettes à 20 000, TS supérieur à 10 minutes, TC égal à 6 minutes, fibrine 6,5 g/l, temps de Quick : 82 %. L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale ; pas d'hémoglobine foetale. Folates sériques : 8,3 ng/ml, folates du sang, total : 98 ng/ml ; folates globulaires : 340 ng/ml. L'examen immunohématologique est normal. L'étude quantitative des antigènes érythrocytaires est normale.

Evolution : Différents hémogrammes faits avant de commencer la chimiothérapie montrent en réalité une pancytopenie majeure. Après des transfusions, une injection de cyclophosphamide (800 mg/semaine) et du vincalcoblastine (10 mg/semaine) est faite le 9 janvier 1971 qui entraîne une baisse de la température et une amélioration sensible de l'état général. Nouvelle injection des mêmes doses le 16 janvier. Ce qui entraîne une aplasie médullaire. La moelle du 21 janvier est pauvre, avec 3 % de "blastés" altérés, 5 % de granuleux, 73 % d'érythroblastés et 19 % de lymphocytes. Pas de mégacaryocytes. Mais trois semaines après le début de la chimiothérapie, une nouvelle moelle, de richesse normale, montre 54 % de cellules anormales (même aspect qu'initialement) 30 % de granuleux dont 29 % de polynucléaires neutrophiles, 5 % d'érythroblastés, 6 % de lymphocytes.

Durant cette évolution, l'état général ne s'améliore pas. Des épisodes fébriles sont traités par des antibiotiques à large spectre. D'autre part, il apparaît une paralysie du III et du VI droit. Le reste de l'examen neurologique est normal, la ponction lombaire est normale. Cette localisation neurologique fait discuter une localisation du réticulosarcome à la fente sphéno-orbitale, ou une complication hémorragique.

Devant cet aspect hématologique, la chimiothérapie est reprise aux mêmes doses. Et deux injections seront faites les 10 et 17 février. Le frottis de moelle fait le 16 février est pauvre avec 15 % de cellules anormales.

A partir du 24 février, l'évolution se modifie, et l'aspect hématologique est celui d'une leucémie aiguë.

L'hémogramme du 1er mars montre 3 320 000 GR, 10 g Hb, 30 % Hte, 10 300 GB avec 89 % de "blastés", très proches d'aspect de ceux observés dans le suc médullaire, 6 % PN, 3 % lymphocytes et 35 000 plaquettes. Le frottis de moelle est cependant pauvre (mais la chimiothérapie est récente) avec 87 % de "blastés", 7 % PN, 2 % lymphocytes et 4 % d'érythroblastés.

La thérapeutique est modifiée utilisant l'association de prednisone, de rubidomycine et de vincristine. Deux injections de rubidomycine (90 mg) et vincristine (1,4 mg puis 2,8 mg) sont faites à une semaine d'intervalle, les 2 et 9 mars. Elles entraînent une aplasie médullaire. Cependant qu'apparaît une septicémie à pyocyanique, qui sera traitée efficacement par la gentamycine et la carbenicilline.

L'état général va continuer de s'altérer, des troubles confusionnels vont apparaître, et le 28/3 l'étude du L.C.R. montrera 1,28 g/l d'albumine, 0,50 g/l de glucose, 1 270 hématies et 23 000 éléments mononucléés de taille variable, nucléolés.

Peu après cette rachicentèse, la malade entre dans un coma carus. Elle décède le 30 mars 1971.

En résumé : chez une femme de 62 ans, découverte d'une pancytopénie avec moelle de richesse normale, contenant 52 % de cellules d'aspect réticulaire, dystrophiques et à la biopsie osseuse, moelle extrêmement riche envahie de cellules ayant le même aspect, avec réticuline très densifiée et épaissie.

On porte le diagnostic de réticulosarcome à localisation médullaire. La chimiothérapie est peu efficace et l'évolution se fait vers la leucémie aiguë.

Observation n°1 - Hémogrammes -

Date	GR	Hb	Hte	Rét.	GB	BI	PN	PE/PB	L	hi	Pla- quettes
31.12.70	3 080 000	8,6	25,7	81000	7 500	liyé1. 14	39	2/	44	0	100 000
09.01.71	1 960 000	6,2	15	-	3 600	-	-	-	-	-	20 000
13.01.71	2 380 000	6,1	22	-	800	2	29	3/	14	2	10 000
18.01.71	2 850 000	7,9	22,9	-	800	-	9	1/	11	4	-
06.02.71	33 380 000	9,9	28,5	-	1 900	-	-	-	-	-	142 000
08.02.71	3 470 000	10,2	28,9	-	2 000	-	42	-	4	4	-
11.02.71	3 840 000	11,2	31,2	-	2 000	-	74	3/	15	8	319 000
15.02.71	2 960 000	8,3	23,9	-	4 000	-	79	3/	9	9	286 000
22.02.71	3 830 000	10,8	31,7	-	4 500	-	-	-	-	-	-
24.02.71	3 870 000	11	32	-	13 600	-	-	-	-	-	-
01.03.71	3 320 000	10	30	-	10 300	89	6	-	5	-	35 000
04.03.71	3 090 000	9,5	26	-	4 500	80	14	1	5	-	-
05.03.71	3 470 000	10	30	-	4 800	79	14	-	7	-	-
11.03.71	2 490 000	7,6	21,4	-	800	-	-	-	-	-	15 000
15.03.71	2 790 000	8,5	23,6	-	100	-	-	-	-	-	-
18.03.71	2 300 000	7	18,6	-	500	-	-	-	-	-	-
22.03.71	3 540 000	10,5	31,8	-	1 700	80	12	-	5	3	34 000

OBSERVATION N° 2

M. B... Philippe, 69 ans, ouvrier d'industrie retraité, est hospitalisé le 29 juin 1968 dans le service du Pr Bernard Dreyfus avec le diagnostic d'insuffisance médullaire. Dans ses antécédents on relève une bronchopathie chronique, et une arythmie complète avec insuffisance cardiaque traitée depuis trois ans par digitaline et hydroquinidine. L'affection actuelle débute apparemment à la fin du mois de mai 1968 par une asthénie, une paleur et une fièvre autour de 38°.

A l'entrée dans le service : température à 39°, asthénie, paleur marquée. Aucun foyer infectieux n'est retrouvé. Il n'y a pas d'adénopathies, pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie ; pas non plus de syndrome hémorragique. L'examen cardiovasculaire retrouve l'arythmie complète, mais aucun signe de défaillance cardiaque. Le reste de l'examen ne montre rien de particulier. La radiographie du thorax est normale.

L'hénoگرامme du 29 juin : pancytopénie avec 2 300 000 GR, 6,7g Hb, 17,5 Hte, 4 600 réticulocytes, 2 200 GB avec 66 % de polys neutrophiles, pas de cellules anormales et 50 000 plaquettes.

Le myélogramme est très pauvre : sur 50 éléments, on note 21 % de lymphocytes, 2 % de plasmocytes, 4 % d'érythroblastos polychromatophiles et 23 % d'érythroblastos acidophiles. Avec présence d'un grand nombre de noyaux nus, avec de grands nucléoles semblant appartenir à des cellules réticulaires.

La biopsie médullaire : la moelle est de richesse moyenne (++) essentiellement constituée de grandes cellules pathologiques, d'allure réticulaire. Le noyau volumineux est clair, ovoïde ou encoché, pourvu de un ou deux nucléoles de taille et de forme irrégulières. Le cytoplasme est en général mal limité. Les éléments médullaires normaux sont présents mais en nombre très restreint, noyés dans la prolifération réticulaire. Il y a quelques zones fibroblastiques. Enfin le réseau de réticuline est densifié (++) (Clichés n° 4 et 5).

On conclut à un aspect de réticulosarcome à localisation médullaire avec densification du réseau de réticuline.

Les autres examens : VS accélérée à 37, 70 ; ionogrammes sanguin et urinaire normaux, glycémie normale, bilan hépatique normal ; fibrine à 4,60 g/l ; temps de Quick à 100 %.

L'électrophorèse des protides sanguins est normale. L'immuno-électrophorèse : diminution modérée des immunoglobulines IgG et IgM, diminution modérée de l'ensemble des alpha-2 globulines, marquée surtout au niveau de l'haptoglobine. Test de Ham et Dacie négatif ; électrophorèse de l'hémoglobine normale, activité folique totale du sérum à 9,4 ng/ml. A noter une protéinurie à 1 g/24 heures, l'électrophorèse des urines montrera qu'il s'agit d'albumine.

Evolution : Avec un traitement antibiotique (ampicilline, puis céphalotine-gentamycine). La température se normalise en une dizaine de jours. Des transfusions répétées ne modifient guère le taux d'hémoglobine.

Le 11 juillet, on débute une chimiothérapie par cyclophosphamide (300 mg/semaine) et Velbe (10 mg). On ne peut malheureusement apprécier l'effet de ce traitement car le malade sort prématurément et sera par la suite perdu de vue.

En résumé : pancytopénie, ne s'accompagnant pas de modifications apparentes des organes hématopoïétiques, avec myélogramme extrêmement pauvre ; l'examen histologique montre par contre que la moelle est de richesse moyenne, envahie par des cellules réticulaires dystrophiques, avec une trame réticulinique épaissie. On porte le diagnostic de réticulosarcome à localisation médullaire avec myélofibrose.

OBSERVATION N° 3

M. F... Marcel, 41 ans, ouvrier d'usine, est hospitalisé le 9 août 1967 dans le service du Pr Bernard Dreyfus pour une altération de l'état général avec pancytopenie.

Dans ses antécédents : une gastrectomie des 2/3 pour ulcère du bulbe duodénal, en 1964. Depuis trois mois existent : une altération progressive de l'état général, quelques arthralgies, des épistaxis répétées et une dyspnée.

A l'entrée dans le service on note un syndrome anémique important avec pâleur, dyspnée et une épistaxis. La température est à 38°2, sans foyers infectieux décelables. L'examen clinique est normal ; en particulier aucune adénopathie, pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

L'hémogramme du 10 août : 1 990 000 GR, 6,2 g Hb, 19 % Hte, 12 000 réticulocytes, 3 200 GB avec 53 % de polys neutrophiles et 42 % de lymphocytes ; 45 000 plaquettes.

Le myélogramme est de richesse moyenne (++) avec 3 % de myéloblastes, 2 % de promyélocytes, 12 % de myélocytes neutrophiles, 19 % de métamyélocytes neutrophiles, 1 % de métamyélocytes éosinophiles, 22 % de polynucléaires neutrophiles et 1 % de polynucléaires éosinophiles. 2 % de proérythroblastes, 1 % d'érythroblastes polychromatophiles, 2 % d'érythroblastes acidophiles et des mégaloblastes : basophiles 2 %, polychromatophiles 17 %, acidophiles 6 %. Avec 8 % de cellules réticulaires dystrophiques, et de nombreux noyaux nus. La moelle est donc dans l'ensemble équilibrée, mais il existe des mégaloblastes et des cellules réticulaires dystrophiques.

La biopsie médullaire, montre une moelle riche (+++). La population normale persiste quoique pauvre en éléments granuleux. Il existe de très volumineuses cellules, parfois plurinucléées, le plus souvent ayant un très gros noyau clair nucléolé et encoché. Elles sont dispersées au sein de la population normale ou bien elles se trouvent dans la lumière des capillaires dilatés. Les mitoses sont extrêmement nombreuses, évoquant une prolifération très active. La réticuline est très dense (+++). (Clichés n° 6 et 7).

On porte donc le diagnostic de réticulosarcome à localisation médullaire, d'autant que les radiographies du

thorax, du squelette et la lymphographie sont normales.

Les autres examens : ionogrammes sanguin et urinaire, la glycémie, le bilan hépatique, sont normaux. L'électrophorèse des protéines est normale.

L'étiologie de la mégaloblastose médullaire est discutée : l'activité folique sérique et totale est normale. On n'observa pas de modification de la macrocytose sanguine après traitement par l'acide folique et la vitamine B12. La gastrectomie joue peut-être un rôle, mais plutôt aussi l'hémopathie.

Evolution : Le traitement comprend plusieurs transfusions, et en 15 jours une chimiothérapie, de cyclophosphamide (600 mg) et Vincalécoblastine (25 mg) comme dose totale. Ce traitement entraîne une légère amélioration de l'état général, mais la pancytopenie persiste et quelques cellules "anormales" apparemment dans le sang.

M. F... rentre chez lui quelques jours et revient le 15 septembre en urgence avec une grande anémie à 3,8 g Hb, fébrile et anurique.

Malgré les transfusions et les antibiotiques prescrits, il décède le 16 septembre 1967. L'autopsie n'est pas autorisée.

En résumé : Pancytopenie avec altération de l'état général, sans hypertrophie des organes hématopoïétiques ; myélogramme de richesse moyenne envahi partiellement par des cellules réticulaires dystrophiques, avec mégaloblastose. Cet envahissement est confirmé par la biopsie osseuse, qui montre en outre une réticuline densifiée. On porte le diagnostic de réticulosarcome médullaire avec myélofibrose.

OBSERVATION N° 4

Mme L..., 38 ans, institutrice, sans antécédents particuliers, est hospitalisée le 26 octobre 1967 dans le service du Pr Bernard Dreyfus.

En juin 1967, apparaissent une asthénie, des céphalées et des rectorragies. Puis en septembre, une angine fébrile, suivie d'un subictère transitoire, mène à la découverte d'une bicytopénie.

A l'entrée dans le service, l'examen clinique est normal en dehors de la paleur et d'une fébricule. Il n'y a en effet ni adénopathies, ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Les radiographies pulmonaires et osseuses sont normales. Il n'est pas fait de lymphographie. On note une hémorragie dans un fond d'oeil.

Examen hématologique :

L'hémogramme révèle une bicytopénie. GR : 2 660 000, 8,2 g Hb, 53 200 réticulocytes ; GB : 800 avec 34 % de polys neutrophiles, 1 % de polys éosinophiles, 64 % de lymphocytes et 197 000 plaquettes ; la VS est à 70, 120.

Le myélogramme : (6.10.67) le frottis est pauvre, montrant 32 % de cellules blastiques d'allure réticulaire. Le frottis de biopsie médullaire montre la présence de 90 % de cellules d'allure réticulaire maligne (Cliché n° 8).

La biopsie osseuse : montre une moelle de richesse moyenne ; la population médullaire normale est entièrement effacée par une prolifération d'allure réticulaire. Les cellules sont de taille moyenne, à noyaux clairs, ovulaires ou encochés, pourvus d'un ou plusieurs nucléoles, proéminents, ronds ou bien allongés, parfois anguleux. Le cytoplasme est clair, étendu et mal limité. Quelques plasmocytes persistent au sein de ces cellules. Cette prolifération est soutenue par un réseau de réticuline densifié (+++) auquel s'associent des zones fibroblastiques (Clichés n° 9 et 10).

On conclut donc à un réticulosarcome à localisation médullaire avec myélofibrose.

Les autres examens biologiques et spécialement immunologiques ne montrent rien de particulier. Ainsi : l'électrophorèse des protides est normale. Le test de Coombs direct

est négatif ; on note cependant une élévation modérée de la bilirubine, libre témoin vraisemblable d'une hyperhémolyse discrète.

Evolution : la malade est traitée par une association de cyclophosphamide (300 mg/semaine) et de vincalcéoblastine (10 mg/semaine).

Un nouveau myélogramme fait trois semaines après le début de ce traitement montre la disparition des cellules réticulaires dystrophiques.

En décembre 1967 : l'hémogramme montre 3 350 000 GR, 10 g Hb, 60 000 réticulocytes, 2 500 GB avec 64 % de polys neutrophiles, 36 % de lymphocytes et 360 000 plaquettes. Le myélogramme du 6 décembre est de richesse moyenne, équilibré, sans éléments réticulaires anormaux. On considère qu'il y a une rémission complète hématologique. La leucopénie modérée, variable, qui persiste peut être expliquée par la chimiothérapie d'entretien. En effet le même traitement est poursuivi.

En mars 1968 une nouvelle biopsie médullaire est faite : la moelle est de richesse normale ; on y trouve une population cellulaire polymorphe, avec les éléments des trois lignées médullaires normales. Cependant on note trois anomalies : une lignée érythroblastique pauvre, une proportion notable de cellules réticulaires à noyau clair contenant un nucléole irrégulier ; groupées en îlots ou dispersées, elles sont toujours moins nombreuses que les cellules des lignées normales. Enfin, un réseau de réticuline densifié (++).

En avril 1968 : on fait une lymphographie qui est normale. Le même traitement est régulièrement poursuivi jusqu'au mois d'août 1968, date à laquelle il doit être interrompu du fait d'une leuconeutropénie (2 000 GB, 28 % de polys neutrophiles), avec 12 g Hb et 300 000 plaquettes. L'examen clinique est toujours normal.

Le traitement est repris en septembre, hémogrammes et myélogrammes sont normaux.

En novembre 1968 : examen clinique, hémogrammes et myélogrammes sont toujours normaux.

Une biopsie médullaire faite à ce moment est plus difficile à interpréter : la moelle est pauvre, constituée des éléments médullaires normaux, mais la proportion d'éléments granuleux est inférieure à la normale. Par ailleurs

il existe des cellules à noyaux jeunes, nucléolés, rondes ou encochées, groupées en îlots, dont il est difficile de dire si elles appartiennent à la lignée réticulaire ou si ce sont des cellules myéloïdes très jeunes. La réticuline est densifiée (++).

Le traitement par cyclophosphamide - velbe est arrêté momentanément.

Nouvelle hospitalisation en janvier 1969 pour un bilan clinique et hématologique.

L'examen clinique est normal. L'hémogramme montre 4 300 000 GR, 13,9 g Hb, 7 500 GB avec 71 % de polys neutrophiles, 1 % de polys eosinophiles, 1 % de polys basophiles, 6 % de monocytes et 100 000 plaquettes. Le myélogramme est très riche, avec 87 % de cellules jeunes, de grande taille à cytoplasme basophile, sans granulations visibles, à noyau volumineux à chromatine fine avec un ou deux nucléoles. En cytochimie, ils sont noir soudan négatif, et certaines cellules sont PAS positif. L'aspect des cellules ressemble à celui observé lors des premiers myélogrammes. Cependant le diagnostic cytologique est hésitant avec une leucémie aiguë à cellules souches (Cliché n° 11).

Une nouvelle biopsie osseuse est faite : le prélèvement a intéressé la corticale osseuse qui est très dense. Les espaces médullaires petits, peu nombreux, sont occupés par une prolifération uniforme, monomorphe, de cellules malignes de type réticulaire ; entre ces cellules on retrouve une trame réticulinique peu dense, un peu plus dense toutefois que la trame d'une moelle ordinaire. On ne voit aucun des éléments habituels de la moelle.

Conclusion : Réticulosarcome occupant tous les espaces médullaires avec disparition complète des éléments myéloïdes normaux.

Le traitement est modifié : il comprend l'association de rubidomycine, vincristine, prednisone, qui permet d'obtenir une nouvelle rémission complète hématologique apparente, après une phase d'aplasie. Le traitement d'entretien comprend de la 6-mercaptopurine et du méthotrexate, dans l'intervalle des réinductions par les produits précédents.

La moelle du 15 mai 1969 est normale.

Nouvelle hospitalisation en janvier 1970.

L'examen clinique est normal en dehors d'une épistaxis et de quelques éléments purpuriques. Hémogramme : 3 250 000 GR, 1 700 GB, 29 % de polys neutrophiles, 126 000 plaquettes. Le myélogramme du 27 janvier est de richesse normale avec 78 % de "blastés indifférenciés".

Un traitement par la cytosine-arabinoside est un échec et est au bout d'un mois remplacé par l'association vincristine, Caryolysine, méthylhydrazine et prednisone, qui, malgré une aplasie, ne permet pas d'obtenir de rémission complète. En effet, la moelle du 23 février 1970 est riche avec 9 % de cellules anormales, mais équilibrée dans l'ensemble. Le traitement doit être interrompu du fait d'une cytopénie. Il sera ensuite repris et continué de façon discontinue en fonction des hémogrammes.

En avril 1970, il y a 34 % des mêmes cellules anormales dans le myélogramme, et 83 % en mai.

Nouvelle hospitalisation en juin 1970. L'examen clinique est normal en dehors d'un purpura. La radiographie pulmonaire est normale. L'hémogramme : GR : 2 229 000, 8,1 g Hb, 2 400 GB dont 77 % de polys neutrophiles et 27 000 plaquettes. Sur le myélogramme, 85 % de cellules anormales.

Le traitement par cyclophosphamide à forte dose cette fois-ci est repris (1 g/jour pendant 4 jours) qui entraîne une nouvelle aplasie le 10 juillet ; la moelle est riche et blastique. Une deuxième cure de cyclophosphamide entraîne une nouvelle aplasie.

La malade rentre alors chez elle, mais son état clinique et hématologique ne fera que s'aggraver et elle décède deux mois plus tard.

En résumé : cytopénie, sans anomalies cliniques des organes hématopoïétiques, avec myélogramme pauvre, partiellement envahi de cellules d'aspect réticulaire dystrophique. La biopsie osseuse montre une moelle riche envahie de cellules de même aspect, avec réticuline augmentée, permettant de porter le diagnostic de réticulosarcome à localisation médullaire. Une première rémission complète est obtenue facilement ; une rechute survient un an plus tard. Par un traitement différent, on peut obtenir une deuxième rémission complète. Nouvelle rechute un an plus tard qui sera peu sensible au traitement. La malade décède trois ans après la découverte de l'hétopathie.

Observation n° 4 - Hémogrammes -

Date	GR mm3	Hb g	GB	PN %	PE	PB	L	li	Pla- quettes mm3	Traitement
Oct. 1967	2 660 000	8,2	800	34	1		64		197 000	Cyclophosphamide 300 mg/s
Nov.	2 750 000		1 400	35	5	0			200 000	Velbe 5-10 mg/s
Déc.	3 350 000	10	2 500	64	0	0	36		360 000	"
Janv. 1968			5 560	60		2	4		500 000	"
Fév.	4 200 000	12	1 850	53	1	1	41	4	500 000	"
Mars	4 500 000	12	8 600	84	0	1	15		260 000	"
Août	4 100 000	12	2 000	28	6	2	14		300 000	Arrêt
Sept.	5 000 000	13	4 900	71			9		160 000	Reprise
Oct.	4 750 000	13	2 200	55	3	1	36		250 000	"
Nov.	4 000 000	12	3 600	71	4		25		240 000	"
Janv. 1969	4 300 000	13	7 500	71	1	1	21	6	100 000	Protocole 6606
Fév.			2 100	68			31	1	120 000	"
Fév.	3 400 000	12	3 440	87	1	3	9		200 000	"
Mars	3 000 000		6 440	75			18	7	250 000	"
Mai	3 600 000	10	6 600	84	2	1	7	6	245 000	"
Nov.										Arrêt.
Janv. 1970	3 260 000		1 700	29			31		126 000	Cyt. Arab 150 mg x 6
Fév.			400						67 000	H2 65
Avr.	2 760 000	9	1 700	54	2		14	30	198 000	"
Mai	3 500 000		3 500	68	2		20	7	104 000	"
Juin	2 300 000	8	2 400	77	2		16		27 000	Cyclophosphamide 1 g/j x 5 j.

OBSERVATION N° 5

Mme G... Réjane, 42 ans, sans profession, est hospitalisée le 28 janvier 1971 dans le service du Pr Bernard Dreyfus pour une altération et une anémie, qui existent depuis environ 6 mois. Antécédents : une hystérectomie subtotale en septembre 1970, pour un endométrrome kystique bénin. Sinon pas d'antécédents notables, en particulier d'intoxication médicamenteuse ou professionnelle.

En juillet 1970, installation progressive d'une asthénie, et survenue de douleurs scapulaires bilatérales, peu intenses. Un hémogramme fait à cette date montre 2 856 000 GR, 2 000 GB avec 24 % de PN et 75 % de L. La VS : 8-19. Puis surviennent des métrorragies, qui vont conduire à l'intervention du mois de septembre 1970. Mais au décours de l'intervention, l'hémogramme (7/10) montre : 2 850 000 GR, 22 % Hte, 7,8 g avec 2 400 GB, 19 % PN, 81 % L. Du mois d'octobre au mois de décembre 1970, l'état général ne s'améliore pas ; l'existence de douleurs thoraciques, variables, fait faire une radiographie thoracique qui s'avère normale.

Un hémogramme (16/1/71), fait à l'occasion d'un syndrome infectieux d'allure grippale, montre 3 100 000 GR, 9,6 g Hb, 2 000 GB, 0 % PN, 100 % L., 3 % érythroblastes, 160 000 plaquettes. VS : 22-15.

Un myélogramme fait à cette date montre une moelle riche, envahie par 90 % de "myéloblastes atypiques". En revoyant cette lame, on peut voir cependant que le frottis est riche, composé uniquement de cellules qui ont toutes le même aspect. Ce sont des éléments de taille moyenne (12 à 15 μ), ronds pour la plupart, occupés par un noyau qui remplit presque toute la cellule ; il est arrondi, ses contours sont réguliers, sa chromatine est très délicate et réticulaire, il existe presque toujours un nucléole unique, de petite taille ; le cytoplasme est faiblement basophile. On peut parler d'une prolifération de cellules indifférenciées ou réticulaires peu dystrophiques (Cliché n° 12).

L'examen clinique à l'entrée est pauvre : pâleur modérée, pas de fièvre ; on palpe une petite adénopathie axillaire gauche "banale", mais il n'y a pas d'autres adénopathies, pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie. Le reste de l'examen est normal.

L'hémogramme du 29/1/71 : 3 280 000 GR, 10,1 g Hb, 31,8 % Hte, VGM : 97 μ 3, 1 800 GB avec 4 % PH, 1 % PE, 45 % de L. (comptes sur 50 éléments) et 156 000 plaquettes. Donc une pancytopénie.

Le myélogramme sternal du 29/1 est très pauvre et difficile à interpréter ; on compte 5 % de blastes, 1 % myélocytes N, 7 % de PH, 2 % érythroblastes polychromatophiles, 4 % érythroblastes acidophiles, et 81 % lymphocytes. Pas de mégas.

L'aspect est le même sur un myélogramme refait au niveau de la crête iliaque postérieure ; les cellules blastiques ont un aspect réticulaire.

La biopsie médullaire (3/2/71) montre une charpente osseuse normale, limitant des espaces médullaires très riches en éléments médullaires ; c'est une nappe monomorphe de cellules jeunes, aux noyaux ovoïdes ou légèrement encochés, nucléolés ; ce sont des éléments d'aspect histiocyttaire peu dystrophiques. Les éléments myéloïdes de la lignée granulocytaire ont disparu, seuls sont reconnaissables quelques érythroblastes et de rares mégacaryocytes. Il y a quelques fibroblastes, et la coloration de Gomori montre une trame densifiée (++) .

Cet aspect histologique fait porter le diagnostic d'histiocytose médullaire maligne (ou de localisation médullaire d'un réticulosarcome).

Autres examens complémentaires : ionogramme, glycémie, calcémie, uricémie, sont normaux. Electrophorèse des protides sanguins : protides totaux, 68 g/l, Alb : 34 g/l, alpha-1 : 1 g/l, alpha-2 : 3 g/l, beta : 14 g/l, gamma : 16 g/l. Fer sérique : 100 gamma % avec une C. T. à 240 gamma %. Temps de Quick : 62 μ . Fibrinogène : 1,6 g/l ; folates sériques : 3 ng/ml, folates du sang total : 67 ng/ml, folates globulaires 260 ng/ml. Les tests de Coombs directs et indirects sont négatifs ; le taux des agglutinines froides est normal. Groupe érythrocytaire A ; l'étude quantitative des antigènes érythrocytaires montre une forte augmentation de i et I, et une baisse de H. L'intra-dermo-réaction à la tuberculine est positive. La recherche de l'antigène Australie est négative.

Evolution : Le 11 février, la chimiothérapie est commencée comprenant 900 mg de cyclophosphamide et 10 mg de vincalcéoblastine. Le 18 février, nouvelle injection des mêmes doses. L'hémogramme du 22/2 montre 8,6 g Hb, 900 GB et 133 000 plaquettes. Une troisième injection est faite le 25/2. Un épisode fébrile à 39°, sans foyers infectieux patents est traité par des antibiotiques, l'apyrexie est obtenue.

Une nouvelle biopsie osseuse est faite le 8/3/71 : elle montre une charpente osseuse normale, mais fragmentée, limitant des espaces médullaires excessivement riches en éléments cellulaires avec disparition du tissu celluloadipeux normal ; ce sont des éléments mononucléés entassés les uns contre les autres, au noyau arrondi, ovoïde ou échancré, nucléolé : c'est une prolifération d'éléments d'aspect histiocytaire peu dystrophiques et sans mitoses. Les éléments myéloïdes normaux appartenant aux trois lignées classiques ont totalement disparu. Il n'existe pas de fibrose collagène ; mais à la coloration de Gomori, la trame réticulinique apparaît très densifiée.

En un mois d'évolution, on assiste ainsi apparemment à une majoration de la densification de la réticuline.

Le 9/3, nouvelle injection des mêmes doses . L'hémogramme du 12/3 montre une sensible amélioration : 9,4 g Hb, 1 000 GB avec 46 % PN ; le chiffre des plaquettes est supérieur à 250 000.

On décide cependant de modifier la thérapeutique et on commence le 25/3 une chimiothérapie associant : la prednisone, la Caryolysine, la vincristine et la méthylhydrazine. Ce traitement se poursuit actuellement.

En résumé : Femme de 42 ans, chez qui une pancytopenie évoluant depuis quelques mois mène à la découverte d'une infiltration médullaire par des cellules de type histiocytaire peu dystrophiques, avec myélofibrose. L'examen clinique des organes hématopoïétiques est normal.

On porte le diagnostic d'histiocytose médullaire maligne ou de réticulosarcome à localisation médullaire.

Observation n° 5 - Hémogrammes -

Dates	GR	Hb	Hte	GB	PN	PE	PB	L	iii	Plaquettes
24.07.70	2 856 000	-	-	2 000	-	-	-	-	-	-
28.09.70	3 170 000	9,4	-	1 800	28	0	0	7.	i	-
07.10.70	2 850 000	7,8	-	2 400	19	0	0	81	0	-
16.01.71	3 100 000	9,6	-	2 000	0	-	-	100	-	160 000
29.01.71	3 280 000	10,1	31,8	1 800	4	1	-	45/50	-	156 000
01.02.71	2 540 000	8,8	25,6	1 400	-	-	-	-	-	107 000
04.02.71	2 730 000	9,3	15,9	1 900	12	-	-	87	1	118 000
08.02.71	2 520 000	8,4	24	1 100	-	-	-	-	-	137 000
15.02.71	2 360 000	7,5	21,4	1 400	2	2	-	46/50	-	84 000
20.02.71	3 090 000	9,5	17,1	2 000	4	-	-	46	-	-
25.02.71	3 110 000	9,7	26,9	1 400	2	1	-	22	-	130 000
04.03.71	2 610 000	8,3	23,9	1 000	-	-	-	-	-	-
08.03.71	2 730 000	8,4	23,5	500	6	-	-	19	-	290 000
12.03.71	3 070 000	9,4	28,5	1 000	46	-	-	53	-	-
15.03.71	2 820 000	8,9	24,3	700	-	-	-	-	-	276 000
24.03.71	2 620 000	8,2	23,1	300	-	-	-	-	-	266 000
27.03.71	2 610 000	8,1	22,4	1 300	23	-	-	27	-	-
29.03.71	2 620 000	7,7	22,1	800	66	-	-	29	5	277 000
03.04.71	4 020 000	12,7	35,8	200	-	-	-	-	-	-

Cliché n° 1

Cliché n° 2

Cliché n° 3

Cliché n° 4

Cliché n° 5

Cliché n° 6

Cliché n° 7

Cliché n° 8

Cliché n° 9

Cliché n° 10

Cliché n° 11

Cliché n° 12

CHAPITRE II

SYNTHESE DES OBSERVATIONS

De l'analyse de ces observations, nous pouvons dégager quelques points communs permettant de les relier.

1. - Données cliniques.

De l'âge, on ne peut tirer aucune conclusion ; ils vont de 38 à 69 ans.

Du sexe également : trois femmes et deux hommes.

Les circonstances de découverte : le début est insidieux, par une altération de l'état général avec une fièvre modérée, pendant quelques semaines.

Dans tous les cas, l'examen clinique est pauvre : pas d'adénopathies, pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie. Le reste de l'examen est également négatif ; il n'y a en particulier aucune lésions cutanées.

Les examens complémentaires biologiques et immunologiques n'apportent aucun renseignements particuliers.

Les radiographies thoraciques, les radiographies du squelette sont normales.

Une lymphographie faite initialement est normale (observation n° 3). Dans un autre cas (observation n° 4), elle est faite alors que la maladie est apparemment en rémission complète hématologique.

2. - L'examen hématologique.

a) - Hémogrammes : pancytopénie dans quatre cas et bicytopenie dans un cas. L'anémie est constante, franche, normocytaire (sauf dans un cas où elle est macrocytaire), normochrome, arégénérative avec réticulocytose basse. Il n'y a pas d'anticorps antiérythrocytes La leucopénie est nette (sauf dans

un cas où la leucocytose, normale à un premier examen, baissera ensuite en quelques jours, s'accompagnant d'une myélémie transitoire). Il n'y a pas initialement de cellules anormales dans le sang. La thrombopénie existe dans trois cas.

Hémogramme initial

Obs.	GR	Hb	Hte	Rét.	GB	PN	myélémie	Plaquettes
1 BEZ	3 080 000	8,6	25,7	81 000	7 500	30 %	15 %	100 000
2 BOI	2 300 000	6,7	17,5	4 600	2 200	66 %	0	88 000
3 FAS	1 990 000	6,2	19	92 000	3 200	55 %	0	45 000
4 LEG	1 880 000	6,1	17	53 200	2 400	39 %	0	197 000
5 GOD	3 280 000	8,8	31,8		1 800	4 %	0	156 000

b) - Le myélogramme

Qu'il soit fait dans la région sternale ou de la crête iliaque postérieure, la dureté de l'os n'est pas remarquable.

La richesse est variable, normale dans l'observation n° 1, moyenne dans l'observation n° 3, pauvre et très pauvre dans les observations n° 4 et n° 2. Dans l'observation n° 5, le premier myélogramme est riche, mais 15 jours plus tard, le frottis est très pauvre à plusieurs tentatives de ponctions et en des territoires différents.

L'envahissement médullaire par les cellules anormales est partiel sur les frottis de ponction : 52 % dans l'observation n° 1, 32 % dans l'observation n° 4, 8 % dans l'observation n° 3. Sur le myélogramme de l'observation n° 2, extrêmement pauvre, on n'y observe que des noyaux nus, semblant appartenir à des cellules réticulaires. Les éléments myéloïdes normaux sont diminués. L'aspect des cellules anormales observées est similaire : cellules de grande taille, irrégulière avec un cytoplasme basophile, parfois vacuolisé. Le noyau est arrondi ou ovalaire, de position centrale. La chromatine est fine, réticulée, entourant un ou plusieurs nucléoles de taille volumineuse. Dans l'observation n° 5, le décompte des éléments fait sur un frottis très pauvre est autour de 5 %. Les éléments observés, d'aspect histiocytaire, sont peu dystrophiques.

Dans l'ensemble, le diagnostic d'hémopathie réticulaire est toujours avancé, avec néanmoins une certaine réserve - la cytochimie de ces cellules n'ayant pas été faite du fait des difficultés techniques -. L'existence d'une moelle pauvre ou de richesse moyenne nécessite cependant de faire une biopsie osseuse pour compléter un diagnostic cyto-logique.

c) - La biopsie osseuse :

Elle a donc permis d'apprécier la richesse réelle des moelles examinées, de confirmer une myélofibrose suspectée initialement, et de préciser l'envahissement médullaire, et, ainsi, de pouvoir confronter les données du myélogramme avec celles de la biopsie osseuse.

Les moelles étaient riches (+++) dans trois cas, ou moyennement riche (++) dans les autres cas ; de toute façon beaucoup plus riche que ne le laissait penser, dans les deux derniers cas surtout, le myélogramme.

Elles sont envahies de façon diffuse par une population homogène de grandes cellules, à noyau volumineux, clair, ovoïde ou encoché, contenant un ou plusieurs nucléoles, le cytoplasme étant souvent étendu, mal limité, clair. Avec parfois des mitoses nombreuses, les éléments myéloïdes normaux ne sont plus retrouvés dans deux cas (observations n° 1 et n° 4) et peu nombreux dans les deux autres cas, où on ne retrouve plus guère que des érythroblastes. Les mégacaryocytes sont rares ou non vus. La prolifération fibroblastique est anormalement importante. La réticuline est toujours augmentée de façon diffuse sur les prélèvements examinés.

Biopsie osseuse initiale

Obs.	Richesse	Eléments myél. normaux	négas	Réticuline	Fibroblastes
1 BEZ	+++	0	Très rares	+++	+
2 BOI	++	+ érythroblastes	rare	++	+
3 FAS	+++	+ érythroblastes	rare	+++	+
4 LEG	++	0	0	+++	++
5 GOD	+++	érythroblastes	rare	++	+

L'aspect histologique de ces moelles osseuses apparaît comparable, sur deux points essentiellement : la richesse cellulaire et l'augmentation de la trame de réticuline.

C'est pour ces raisons, qu'à défaut d'autres diagnostics satisfaisants, celui de réticulosarcome localisé à la moelle osseuse (à localisation médullaire prédominante) a été porté chez ces cinq malades, avec les conséquences qui en découlent, dans le choix de la thérapeutique.

3. - Evolution

Le petit nombre de nos observations ne nous permet pas de tirer de conclusions particulières. Pour deux d'entre elles, elle est courte et donne l'impression d'une grande malignité.

Mais l'observation n° 4 est particulière, par son évolution qui dure trois ans, et par la facilité toute apparente avec laquelle la rémission complète hématologique a pu être obtenue à deux reprises et cela avec des chimiothérapies

différentes. On peut remarquer qu'il n'y a jamais eu d'hypertrophie, tout au moins clinique, des organes hématopoïétiques ; des cellules anormales apparaissent dans le sang dans un cas. Quant à la trame réticulinique, qu'il s'agisse de la biopsie osseuse initiale, d'une biopsie de rémission ou de la biopsie contemporaine de la rechute, elle apparaît toujours densifiée et peu modifiée par la chimiothérapie.

Conclusion

Ainsi, nous avons cru pouvoir réunir dans ce travail ces cinq observations car elles nous semblaient comparables sur plusieurs points, à leur période initiale. On sait en effet que la chimiothérapie peut modifier l'aspect cytologique et que, bien que cela soit rare, on peut assister à un changement de type cytologique dans l'évolution d'une hémopathie maligne.

On peut résumer en disant que ces observations ont en commun plusieurs caractères : une cytopénie sanguine avec en biopsie osseuse une moelle riche, envahie de cellules réticulaires dysmorphiques, avec augmentation de la trame réticulinique. L'examen clinique est normal, ne montrant aucune hypertrophie des organes hématopoïétiques, ni aucune localisation cutanée ou autre. Mais aucune vérification n'a pu établir l'envahissement viscéral réel.

Le diagnostic retenu a été celui de réticulosarcome localisé à la moelle osseuse, sur l'aspect morphologique particulier et semblable des cellules - et sans l'aide de la cytochimie - et l'envahissement médullaire initial, apparemment isolé.

CHAPITRE III

PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est en effet bien difficile parfois de classer, et donc de différencier, certaines affections malignes intéressant le système réticulo-histiocytaire.

Ce réticulosarcome (ou cette réticulose) à localisation initiale médullaire prédominante (puisque l'examen anatomique n'a pu être fait et qu'on ne peut affirmer qu'il est exclusivement à localisation médullaire), mérite-t-il d'être individualisé.

Il faut aussi souligner un point : cette hémopathie comporte une prolifération cellulaire et une myélofibrose. Certains auteurs mettent l'accent sur cette prolifération conjonctive et considèrent qu'elle fait partie du processus pathologique, et d'autres qu'il s'agit d'une réaction du tissu soutien à l'envahissement cellulaire pathologique. A notre connaissance, on ne peut actuellement parler que de coexistence - ce qui est un fait d'observation - et non de relations certaines de cause à effet. Cependant l'existence d'une myélofibrose imprime très certainement un caractère particulier aux hémopathies qui en comportent. Son influence sur la thérapeutique est également importante et non moins intéressante à considérer.

Aussi, dans notre étude diagnostique, avons-nous pris comme point de départ les proliférations cellulaires.

1. - Le réticulosarcome à localisation médullaire.

La revue de la littérature que nous avons pu faire à ce sujet, sans aucun doute incomplète, est assez décevante. En effet, on ne retrouve que peu d'observations similaires ; elles sont en outre souvent incomplètes ou placées sous des rubriques différentes selon que les auteurs attachent de l'intérêt à l'aspect du sang, à l'aspect cytologique ou histologique médullaire.

En France, G. Duhamel (36) avait rapporté cinq observations semblables, très complètes, avec examen histologique post mortem.

Initialement, existait une pancytopénie, et, tardivement, présence dans le sang de cellules d'aspect réticulaire ou indifférenciées. L'examen clinique ne montrait pas d'adénopathies, mais parfois une splénomégalie discrète. Les myélogrammes étaient riches ou pauvres. A l'examen histologique, la moelle était toujours riche ou très riche, envahie de façon variable par des cellules de grande taille à noyau clair et inégal, contourné, polylobé parfois, contenant de volumineux nucléoles, ayant l'aspect d'une cellule réticulaire maligne. Le réseau de réticuline est toujours nettement accentué. L'évolution est courte, entre trois et neuf mois.

Trois de nos observations sont très semblables. Cependant l'une d'elle (n° 4) en diffère essentiellement par l'évolution et la "sensibilité" au traitement. Mais la seule drogue utilisée - dans la série de malades de G. Duhamel, - est - outre les transfusions - la prédnisonne.

Dans un mémoire de J. Dumont (37), on retrouve trois examens histologiques - sur 53 de leucémies aiguës - avec myélofibrose où l'augmentation de la trame réticulinique coexiste avec des cellules blastiques difficiles à classer "assez proches du myéloblaste" (mais ne donnant pas les réactions cytochimiques attendues). Ces trois cas étant finalement considérés comme plus proches des réticulopathies que des "leucémies".

G. Schaison (80), étudiant les leucoblastoses médullaires partielles, décrit deux cas (sur 19 cas) avec pancytopénie où la moelle était envahie de cellules d'aspect réticulaire malin, évocatrices d'un réticulosarcome. Mais il ne semblait pas y avoir d'augmentation de la trame de réticuline.

Dans la littérature anglosaxonne, on retrouve également quelques observations qui se rapprochent de celles que nous avons décrites.

S.M. Lewis et L. Szur (60) décrivent cinq observations de malades n'ayant aucune hypertrophie appréciable des organes hématopoïétiques, une bicytopénie ou une pancytopénie, un myélogramme pauvre et à l'examen histologique une raréfaction du tissu myéloïde normal, remplacé par une prolifération de cellules d'aspect réticulaire, avec une augmentation nette de la réticuline. L'évolution se faisait entre deux et douze mois. Le diagnostic de réticulosarcome de la moelle est discuté.

M.C.G. Israels (52 - 53), décrit également quelques observations.

G. Wetherley-Mein (87), étudiant les syndromes myéloprolifératifs, décrit l'observation de deux patients ayant une pancytopénie, pas de splénomégalie, ni adénomégalies, avec un myélogramme pauvre. Mais la biopsie osseuse révélait une prolifération de cellules réticulaires avec augmentation de la réticuline - et du collagène - . L'auteur pense pouvoir classer ce syndrome dans les réticulosarcomes médullaires.

E.M. Braun et coll. (15), étudiant diverses "réticuloses médullaires", décrit un autre cas comparable.

Ainsi, bien que peu nombreux et éparpillés, ces différents exemples tendent à montrer que nos observations ne sont pas isolées.

o o o

On a décrit plusieurs hémopathies intéressant le système réticulo-histiocytaire dont les caractères sont plus ou moins définis et qui posent donc à la fois des problèmes de diagnostic nosologique et de diagnostic différentiel avec les cas qui nous occupent.

Cependant, avant de passer en revue quelques diagnostics auxquels on peut penser, il semble normal, tout au moins théoriquement, de citer le réticulosarcome à point de

départ ganglionnaire - ou autre - avec envahissement médullaire. Habituellement cependant la tumeur initiale est reconnue, tant cliniquement que du point de vue histologique ; et d'autre part l'envahissement médullaire se fait rarement d'emblée. Cet envahissement médullaire n'est pas diffus - mais métastatique et une stroma réaction notable peut se voir -. A la phase terminale cependant, l'envahissement médullaire peut être massif et paraître diffus, avec disparition plus ou moins importante des éléments myéloïdes normaux, et être responsable de la cytopénie sanguine. Des aspects leucémiques proprement dits peuvent se voir à cette phase.

2. - Les leucémies aiguës avec myélofibrose

L'étude plus systématique de l'histologie des leucémies aiguës a permis de montrer qu'une myélofibrose était possible et cela, semble-t-il, quel que soit le type cytologique.

Mazugi (1926) avait déjà noté une augmentation de la réticuline dans certaines leucémies myéloïdes chroniques. Ce qui a été maintes fois observé depuis, mais pas dans les leucémies aiguës.

A.W. Belding et coll. (1955) (15), décrit des "monocytic leukemia" dont certaines cellules sont peroxydases positives et contiennent des corps d'Auer. Donc des leucémies aiguës myéloblastiques. Et dans certaines de ces observations, la trame réticulinique est nettement augmentée.

B.J. Léonard (1957) (57), étudiant les myélofibroses, remarque qu'elles accompagnent quelquefois des leucémies aiguës de type varié.

J.A. Pitcock et coll. (1962) (76), sur 70 cas de myélofibrose, observe cinq leucémies aiguës.

J. Burston et J.L. Pinniger (1963) (17), étudiant les relations entre la réticuline et différentes hémopathies, trouve une augmentation de la réticuline dans la plupart des leucémies, leucémies aiguës comprises, mais dans ce dernier cas il ne précise pas la variété cytologique.

D.N. Kundel et coll. (1964) (54), sur 40 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques, constate une augmentation de la réticuline dans 21 cas. Les malades de ce type réagissant habituellement moins bien au traitement que les autres. Il y aurait là un élément de pronostic à considérer. Ces auteurs considèrent qu'il s'agit peut-être d'une variété particulière de leucémie aiguë.

N.G. Sanerkin et coll. (1964) (79) a trouvé une réticuline augmentée dans différentes leucémies aiguës, myéloblastiques, lymphoblastiques et surtout indifférenciées. Pour lui, une densification localisée de la réticuline serait assez suggestive de la variété indifférenciée dans les leucémies aiguës. Mais dans les cas qui nous intéressent, l'augmentation de la réticuline est diffuse.

Par contre, G. Duhamel (1965) (32) note que les lésions histologiques de la moelle osseuse à la période initiale des leucémies aiguës de l'adulte n'intéressent pas le réseau de réticuline qui est normal.

Plus récemment, J. Dumont (1968), en revoyant l'histologie médullaire des leucémies aiguës sous traitement, constate avant traitement une augmentation de la réticuline dans quatre cas de leucémies aiguës lymphoblastiques sur huit cas étudiés, et trois cas sur vingt-deux cas étudiés de leucémies aiguës myéloblastiques.

Nous en avons enfin observé personnellement quatre cas dans le service du Pr Bernard Dreyfus.

On voit ainsi que sans être fréquente, il semble que la coexistence d'une trame réticulinique densifiée au cours de leucémies aiguës est une éventualité possible. Jusqu'à présent, les observations sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse y établir une notion de fréquence réelle ou de type cytologique particulier.

Mais une remarque doit être faite quant au diagnostic cytologique. Il peut être facile dans certains cas de reconnaître un myéloblaste ou un lymphoblaste - morphologiquement typiques - ou donnant les réactions cytochimiques habituelles, spécifiques. Mais dans certains cas, on est en présence de blastes peu différenciés. Ces leucémies indifférenciées peuvent correspondre en réalité à des leucémies aiguës

à myéloblastes atypiques, monocytoïdes - ou à des lymphoblastes -. La cytochimie ne permet pas toujours de trancher. C'est dans ce groupe surtout que les erreurs diagnostiques peuvent se faire avec le syndrome qui nous intéresse.

3. - Les leucémies à "monoblastes".

Ces rares leucémies, décrites sous des noms différents - leucémies à monocytes de Schilling, leucémies aiguës à histiocytes, leucémies histiomonoblastiques, entre autres dénominations - sont faites de la prolifération de cellules volumineuses, à gros noyau, à chromatine réticulée, fine, et à cytoplasme abondant gris ou bleu pâle, avec parfois image d'érythrophagocytose. La structure générale de cette cellule rappelle de très près celle de la cellule réticulaire. En cytochimie la réaction des peroxydases est négative, celle des estérases non spécifiques est positive, critère exigé par certains auteurs (61, 59). Le syndrome clinique de prolifération maligne est habituel, avec adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie, mais il y a souvent une gingivite hypertrophique et des lésions cutanées diverses. On observe souvent des formes hyperleucocytaires. Le problème diagnostique qui peut se poser devant cet aspect est celui de la réticulose histiomonocytaire aiguë décrite par P. Cazal, et dont il existe des formes leucémiques. En réalité, plus que d'un diagnostic nosologique, il semble s'agir plutôt d'une discussion de sémantique.

Belding et coll. (1955) (5), étudiant comparative-ment des leucémies "à monocytes", celle de Naegeli (considérée actuellement par la plupart des auteurs comme une leucémie aiguë myéloblastique atypique) et celle de Schilling (histiocytic leukemia), constate dans cette dernière variété une augmentation nette de la trame de réticuline de la moelle osseuse dans les 8 cas étudiés. Il va même jusqu'à écrire que cette augmentation de la réticuline est une des caractéristiques de la leucémie à histiocytes (c'est-à-dire à "monoblastes" pour garder la même terminologie que précédemment). Cette augmentation de la réticuline est également retrouvée dans les différents organes (foie, ganglions, rate) infiltrés de cellules malignes.

Bien que nos observations diffèrent cliniquement et cytologiquement de cette hémopathie, il nous a cependant paru

légitime de la mentionner, dans la mesure où de nombreux auteurs pensent que c'est la lignée réticulohistiocytaire qui est intéressée (et non la lignée myéloïde) : la discussion se plaçant donc sur le plan nosologique.

Enfin, l'existence ou non d'une augmentation de la trame de réticuline n'est que rarement mentionnée. Cependant, pour certains auteurs (83), une densification réticulinique serait la règle.

4. - Réticuloendothéliose et histiolymplocytose.

Depuis quelques années, une affection maligne du système réticulaire, dont l'évolution est relativement lente, tend à être individualisée. Son type cellulaire est histiocytaire (réticulaire différencié) sans dystrophie.

B.A. Bouroncle et coll. (1958) (14) groupent 26 cas sous le nom de réticuloendothéliose leucémique (leukemic reticuloendotheliosis), une hémopathie maligne évoluant assez lentement (entre un an et sept ans). Le symptôme clinique essentiel est la splénomégalie (retrouvée dans 96 % des cas). L'hémogramme révèle généralement une pancytopénie, avec dans la plupart des cas des cellules réticulaires (reticulum cells) en pourcentage variable (de 0 à 95 %). Ces cellules ne sont ni des monocytes, ni des lymphocytes, mais des histiocytes non dystrophiques. Ces mêmes cellules sont retrouvées dans la moelle en pourcentage variable également, au milieu d'éléments myéloïdes normaux. Mais, dans la plupart des cas, l'aspiration est difficile, suggérant une myélofibrose. Cette infiltration cellulaire se retrouve généralement dans différents viscères (foie, rate, ganglions, reins, poumons). Mais les examens histologiques ne comportaient pas l'étude de la réticuline et du collagène.

G. Flandrin (40 - 41), sous le nom d'histiolymplocytose médullaire et splénique, décrit en réalité le même syndrome que Bouroncle et coll. Outre la cytologie étudiée sur les myélogrammes et les splénogrammes et dont le caractère histiocytaire est confirmé par la microscopie électronique, des biopsies osseuses ont été faites avec coloration de la réticuline. L'examen histologique montre dans l'ensemble "une disparition plus ou moins complète des cellules graisseuses et des lignées myéloïdes par une infiltration histiocytaire" - les histiocytes se groupent en nappes plus ou moins confluentes occupant habituellement toute l'étendue

du prélèvement examiné. Il s'y associe presque constamment au moins sur les premiers prélèvements des lymphocytes mûrs d'importance et de répartition assez inégales avec des renforcements en plage . Il y a parfois des fibroblastes. Enfin dernier point, la trame réticulinique est épaissie et densifiée formant un réseau à mailles serrées avec de nombreuses ramifications prenant une topographie peri-monocellulaire - la fibrose collagène est constante, mais discrète. Lorsqu'une étude anatonique est faite, elle montre le caractère habituellement systématisé de l'affection. La médiane de l'évolution est de douze mois pour cet auteur. En somme : infiltration histiocytaire diffuse associée à une infiltration lymphocytaire de la moelle.

G. Duhamel (33 - 34), décrit sous le nom de myélo-fibrose lymphoïde un syndrome qui n'est pas sans présenter certaines analogies avec le précédent, avec une pancytopenie, mais peu de signes cliniques. Le myélogramme est pauvre. L'examen histologique montre que la moelle est envahie par une nappe régulière de grands lymphocytes, que la trame réticulinique est très dense, qu'il existe cependant une persistance des îlots d'érythropoïèse au niveau desquels la charpente médullaire n'est pas modifiée, qu'on y observe enfin des amas de cellules réticulaires. Cette prolifération est systématisée, à la fois lymphoïde et fibreuse, remarquable par sa précoce extension médullaire. Cet auteur (34 - 35) envisage une parenté avec les lymphosarcomes, qui ont une cytologie peu différente, encore que les cellules soient "plus jeunes et plus généralement lymphoblastiques". Des formes intermédiaires avec les cellules réticulaires n'y sont pas rares. Ce syndrome pourrait en somme être considéré comme un "lymphosarcome à localisation médullaire prédominante".

Ce même auteur considérant d'autre part que la proportion des cellules réticulaires et des cellules lymphoïdes était variable, avait écarté de sa série les formes où la prolifération était en majorité réticulaire. Ces dernières observations "faisant la liaison avec les localisations médullaires des réticuloses malignes", dont avec G. Marchal il a décrit cinq cas - et qui font l'objet de notre étude -. Morphologiquement cependant ces cellules n'ont pas l'aspect de cellules sarcomateuses.

Certaines des observations sont peut-être une variété de leucémie lymphoïde chronique.

D'autres auteurs (49, 56, 85, 89) ont relevé des cas analogues, faisant de cette hémopathie une affection non exceptionnelle.

W.J. Mitus et coll. (1961) (71) ont effectué des examens cytochimiques sur les cellules sanguines qui ont montré que certains "grands lymphocytes" de morphologie un peu inhabituelle, donnaient des réactions cytochimiques comparables aux cellules réticulaires. Ces auteurs les appellent "neoplastic lymphoid reticulum cells".

Plus récemment, A.D. Rubin et coll. (1969) (78) pensent à l'inverse que ces cellules sanguines anormales évoquant par leur morphologie à la fois le lymphocyte et la cellule réticulaire, ont en réalité des caractères fonctionnels caractéristiques du lymphocyte. Un nouveau terme est donc créé pour remplacer celui de leukemic reticuloendotheliosis : celui de chronic reticulolymphocytic leukemia. Ce qui n'est peut-être pas pour simplifier les choses.

Ainsi, ces syndromes apparentés, avec prolifération lymphoïde ou réticulaire prédominante et augmentation de la trame de réticuline, n'ont finalement que peu de points communs avec les observations que nous rapportons. La cytologie en est différente et n'a pas l'aspect de malignité que nous voyons.

5. - La réticulose histiocyttaire aiguë avec localisation médullaire est un des diagnostics auxquels on peut penser, mais il s'agit là d'une affection très rare, ayant en réalité des caractères cliniques cytologiques différents de ce qui nous occupe.

Ce syndrome a été initialement décrit par R.B. Scott et Robb-Smith (1939) (81) sous le nom de "histiocytic medullary reticulosis". Leur étude réunissait dix observations dont quatre observations personnelles. Depuis, quelques cas ont été publiés dans la littérature. Ils décrivaient un tableau de réticulose maligne de l'adulte. Cliniquement, altération progressive et rapide de l'état général, avec fièvre, polyadénopathies, hépatomégalie, splénomégalie, et souvent ictère. Ce syndrome était préférentiellement observé aux alentours de la quarantaine et évoluait en quelques mois vers

la mort. Une cytopénie sanguine était habituelle. L'examen cytologique de la moelle osseuse fait sur des pièces d'autopsies, permet de porter ce diagnostic, en révélant des foyers de cellules réticulaires, de grands lymphocytes, d'histioblastes et d'histiocytes avec mitoses nombreuses et érythrophagocytose. Cette prolifération n'était pas particulière à la moelle osseuse, mais en réalité systématisée et intéressant plus spécialement la zone médullaire des ganglions et de la rate, avec des zones d'infarcissements. C'est pour cette raison que ces auteurs avaient baptisé ce syndrome réticulose histiocytaire médullaire.

P. Cazal (19) décrit une réticulose histiomonocytaire aiguë qui par bien des points rappelle l'affection dont nous venons de parler.

Plus récemment, plusieurs auteurs, dont H. Civin et coll. (22) reprennent cette dénomination, mais ils constatent cependant que la prolifération cellulaire histiocytaire est diffuse, systématisée et qu'en somme il s'agit d'une réticuloendothéliose généralisée qui ne se limite pas à la zone médullaire des rates et des adénopathies examinées.

Zak et coll. (1961) rapporte un cas également. Il ne constate pas de modification de la trame de réticuline.

R.M. Friedman et coll. (45) décrit un autre cas, mais avec présence de cellules mononucléées, anormales dans le sang, qui ressemblent à des lymphocytes. Mais la moelle envahie des mêmes cellules, présente des zones de fibrose, et une augmentation de la trame de réticuline. Il différencie ce cas de la réticuloendothéliose leucémique de Bouroncle, car l'évolution en est rapide, car les cellules observées ont un noyau lobulé et plus large que dans l'affection décrite par Bouroncle, et qu'enfin l'envahissement médullaire se fait par foyers. Dans ce cas, en fait, bien que l'aspect clinique et l'évolution soient plus proches de la réticulose histiocytaire médullaire, on est en droit de se demander s'il ne s'agit pas quand même d'une réticuloendothéliose leucémique, ou bien d'une forme intermédiaire. Ce qui montre bien que la rareté de ces cas, et donc l'expérience de chacun des auteurs, jointe à des appellations variées, contribue à rendre la classification malaisée.

H. Rappoport (77) propose le terme de "malignant histiocytosis" à la place de celui de "histiocytic medullary reticulosis" ; mais il considère cependant qu'il existe très probablement des analogies avec les réticulosarcomes.

Par rapport à nos observations, on peut noter plusieurs différences : le clinique est riche dans l'hémopathie de Robb-Smith, et l'aspect cellulaire est peu dystrophique, à l'inverse de ce que nous observons.

6. - Les métastases de cancers.

Le problème se pose lorsque celles-ci sont révélatrices et entraînent des modifications de l'hémogramme. Et le diagnostic peut être très difficile s'il s'agit d'un épithélioma très indifférencié.

Habituellement on considère que certains caractères sont plus particuliers aux métastases cancéreuses, le groupement en amas, les inégalités et monstruosité cellulaires, l'hyperchromasie fréquente, la fréquence des vacuoles cytoplasmiques. En réalité, le diagnostic est parfois impossible à faire dans certains cas d'épithéliomas anaplasiques par exemple, ou de certains épithéliomas rénaux à cellules claires atypiques.

La prolifération métastatique, en amas ou en îlots s'accompagne souvent d'une stroma réaction, et l'aspect général de la coupe osseuse peut être différent de la prolifération diffuse de cellules semblables observées habituellement dans les hémopathies ; cependant l'envahissement médullaire d'un réticulosarcome peut être partiel et non homogène, mais en général il existe des signes tangibles de l'affection.

Il est donc certain qu'un tel diagnostic différentiel puisse se poser. Cependant il est bien rare que le cancer primitif ne finisse pas par se démasquer.

Nous venons de passer en revue les diagnostics auxquels on peut penser devant une hémopathie ayant les caractères que nous venons de décrire.

De la revue de la littérature, on peut constater qu'apparemment la myélofibrose n'est pas caractéristique de telle ou telle hémopathie (bien que plus fréquente dans quelques-unes) ou plus spécialement de telle ou telle variété de leucémie aiguë.

L'origine de cette myélofibrose n'est pas non plus jusqu'à présent clairement établie. Elle peut être un des éléments du processus pathologique ou bien n'être qu'une réaction du tissu conjonctif médullaire à un envahissement de cellules malignes. Dans un travail récent (92), l'étude du caryotype des myéloblastes et des fibroblastes va dans le sens de la deuxième hypothèse. Les auteurs en effet trouvent des anomalies chromosomiques dans certains myéloblastes, mais jamais dans les fibroblastes. Mais les études systématiques de ce type dans diverses hémopathies s'accompagnant de myélofibrose restent encore à faire.

En pratique, le diagnostic qui se pose est celui des leucémies aiguës indifférenciées avec myélofibrose. Et la question qui se pose est de savoir si les leucémies aiguës qui s'accompagnent d'une augmentation de la trame réticulinique ont un profil hématologique particulier, c'est-à-dire une cytopénie sanguine, sans hyperleucocytose (ni syndrome tumoral). De la revue de la littérature que nous avons pu faire à ce sujet, il n'a pas été possible de dégager cette notion avec certitude.

D.N. Kundel, sur ses 40 cas de leucémie aiguë lymphoblastique, constate que la réticuline est augmentée dans 21 cas, et qu'elle est normale dans les 19 autres. Mais la comparaison des hémogrammes ne permet pas de prévoir (rétrospectivement) quelles seront celles qui auront une réticuline augmentée. Il existe en effet une hyperleucocytose initiale (sans précision d'ailleurs de la variété de ces leucocytes) dans presque tous les cas. Il constate aussi que plus la réticuline est densifiée, et plus la sensibilité au traitement est faible, les rémissions étant moins fréquentes. Il remarque également qu'après chimiothérapie, la leucopénie reste beaucoup plus durable.

J. Dumont, dans son mémoire, fait également la même remarque en considérant qu'il semble y avoir une relation entre l'importance du réseau réticulinique et le pronostic. Ailleurs, cet auteur écrit avoir trouvé "un petit nombre d'aspects suffisamment atypiques pour être individualisés, sinon écartés du cadre des leucémies aiguës : ce sont ceux où une prolifération blastique assez dense, mais ne passant habituellement pas dans la circulation sanguine (formes pancytopeniques) s'accompagne d'une discrète fibrose, d'un élargissement des sinus et surtout d'un feutrage réticulinique très dense, tel qu'il a été décrit dans les réticuloendothélioses".

CONCLUSION

Il nous semble ainsi que ces cinq observations sont celles d'un réticulosarcome à localisation médullaire prédominante et initiale avec myélofibrose, ou sous un autre nom, d'une histiocytose médullaire maligne avec myélofibrose.

Au cours de ce travail nous avons tenté de situer ce syndrome, par rapport aux autres leucémies s'accompagnant d'une myélofibrose d'une part, et d'autre part par rapport à différentes affections "individualisées" du système réticulaire.

L'assimilation à l'une des grandes variétés cytologiques de leucémies aiguës connues est difficile, les éléments pathologiques observés n'ont en effet pas la morphologie habituelle d'un myéloblaste, d'un lymphoblaste ou d'un monoblaste, par contre son aspect rappelle celle des cellules réticulaires : éléments de taille moyenne, à cytoplasme généralement faiblement basophile, occupé par un volumineux noyau arrondi ou ovoïde à contours réguliers, à chromatine réticulée, contenant un ou plusieurs nucléoles. Ces cellules sont plus ou moins dystrophiques.

L'association de cette prolifération maligne à une myélofibrose nous a paru églament remarquable. Mais on sait qu'une fibrose médullaire est souvent observée dans les affections qui touchent la lignée réticulo-histiocytaire.

Le petit nombre de nos cas, et la revue de la littérature permettent d'ébaucher un profil hématologique particulier aux proliférations malignes de ce type, s'accompagnant d'une myélofibrose. Initialement, l'examen clinique est pauvre, sans modifications apparentes des organes hématopoïétiques et l'hémogramme révèle une cytopénie, généralement une pancytopenie. La biopsie osseuse permet de porter ou de confirmer le diagnostic, en montrant l'envahissement diffus de la moelle par des éléments pathologiques de la lignée réticulo-histiocytaire, et la myélofibrose.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ABEL E., FLORENTIN P., MICHON P., DORNIER R., LASCOMBES G.:
Réticulose histiomonocytaire aiguë maligne à forme médul-
laire pure. Sem. Hôp. Paris, 1954, 29, 1822.
- 2 - ALBAHARY G., RIPAUT J., GUILLAUME J., LEGLAND P.,
MARTIN S. : La réticulose histiolymphocytaire avec myélo-
fibrose. La Presse Médicale 1970, 78, 35, 1531.
- 3 - ANDERSON R.E., WALFORD R.L. : Fibroblastic type of leukemic
reticuloendotheliosis. Cancer 1963, 16, 993-997.
- 4 - ASHER R. : Histiocytic medullary reticulosis. A case
without lymphadenopathy. Lancet 1946, 1, 650.
- 5 - BELDING A.W., DALAND G.A., PARKER F. : Histiocytic and
monocytic leukemia. A clinical, hematological and
pathological differentiation. Cancer 1955, 8, 237.
- 6 - BERHEISER S.W. : Studies on the comparative morphology of
monocytic leukemia, granulocytic leukemia and reticulum
cell sarcoma. Cancer 1957, 10, 606.
- 7 - BERMAN L. : Malignant lymphomas, their classifications and
relations to leukemia. Blood, 1953, 8, 195.
- 8 - BERNARD J. : Renseignements fournis par la biopsie de
moelle osseuse. Sem. Hôp. Paris, Arch. Ana. Path. 1959, 7,
3, 267.
- 9 - BERNARD J., SELIGMANN M., WEIL M. : Les leucoses aiguës
au long cours. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1961, 1-2, 172.

- 10 - BESSIS M., THIERY J.P. : Etude au microscope électronique sur les leucémies humaines - I. Les leucémies granulocytaires. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 1961, 1, 103.
- 11 - BESSIS M., THIERY J.P. : Etude au microscope électronique des hématosarcomes humains - III. Leucémies à cellules souches, érythrémies, réticulolymphosarcomes, maladie de Hodgkin, plasmocytomes. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 1962, 2, 577.
- 12 - BOROIN L., BOUSSER J., DELZANT O. : Un cas de réticulose leucémique. *Sang*, 1942, 15, 305.
- 13 - BOURONCLE B.A., DOAN C.A. : Myelofibrosis - clinical, hematological and pathological study of 110 patients. *Amer. J. Med. Sci.* 1962, 243, 697.
- 14 - BOURONCLE B.A., WISEMAN B.K., DOAN C.A., : Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*, 1958, XIII, 7, 609.
- 15 - BRAUN E.M. : Réticuloses médullaires de l'adulte. *Canad. Med. Ass. J.*, 1960, 83, 364.
- 16 - BRODY J.I., FERNANDO RODRIGUEZ : A speculative approach to the myeloproliferative syndromes. *Blood*, 1962, 19, 5, 615.
- 17 - BURSTON J., PINIGER J.L. : The reticulin content of bone marrow in haematological disorders. *Brit. J. Haemat.*, 1963, 9, 172.
- 18 - CAYLA J., ARTHAUD M., COSTE F. : Métastases osseuses du cancer du rein chez l'adulte. A propos de 38 cas. *Sem. Hôp. Paris*, 1963, 2081-2098.
- 19 - CAZAL P. : Aspects cliniques et hématologiques de la réticulose maligne. *Acta Haemat.* 1952, 7, 65-85.

- 20 - CAZAL P. : Diagnostic cytologique et histologique des lymphoréticulopathies malignes. Rev. Prat. 1966, XVI, 7, 837.
- 21 - CHOME J. : Aspects histologiques des leucémies aiguës. Journées Hématologie. Paris 1965.
- 22 - CIVIN H., COTSHALK H.C., OKAZAKI K. : Histiocytic medullary reticulosis. Arch. Int. Med. 1954, 94, 375.
- 23 - CLARK B.S., DAWSON P.J. : Histiocytic medullary reticulosis presenting with a leukemia blood picture. Amer. J. Med. 1969, 47, 2, 314.
- 24 - CLAUSEN K.P. : Reticulosarcomatosis in primary myelofibrosis. Cancer, 1968, 22, 1, 136.
- 25 - CROIZAT P., REVOL L., PLAUCHU M., BRIZARD Ch., VIALA J.J., PALIARD P. : Les réactions de la trame médullaire dans les anémies aplastiques : les états réticulo-histioïdes de la moelle. Le Sang, 1961, 22, 1249.
- 26 - DAMESHEK W. : Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood. 1951, 6, 372.
- 27 - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., DARNIS F. : Réticulose histio-monocytaire à forme multinodulaire (énorme prolifération de cellules réticulaires sur le myélogramme). Bull. Derm. et Syph. 1949, 161.
- 28 - DE GRAILLY R. : Réticuloses et leucémies. J. Med. Bordeaux, 1952, 129, 886.
- 29 - DESAI P.B., MEHER-HOMJI D.R., PLAYMASTER J.C. : Malignant lymphomas. Cancer, 1965, 18, 25.
- 30 - DUBOIS-FERRIERE H., GOLDSCHLAG H. : Début atypique des leucémies aiguës. Schweiz. Med. Ws.chr. 1955, 85, 38-39, 946.

- 31 - DUHAMEL G. : Les scléroses de la moelle osseuse. La Presse Médicale. 1965, 73, 17.
- 32 - DUHAMEL G. : Les lésions histologiques de la moelle osseuse à la période initiale de la leucémie aiguë de l'adulte. Etude par biopsie de moelle. La Presse Médicale. 1965, 73, 39, 2211.
- 33 - DUHAMEL G., LEVY V.G., OUAHNICH M. : Un cas de myélofibrose lymphoïde. Etude anatomo-clinique et critique. Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 3450.
- 34 - DUHAMEL G., GUERRA L. : Un syndrome hématologique difficile à définir - la myélofibrose lymphoïde - Etude nosologique de six observations. La Presse Médicale, 1966, 74, 12, 585.
- 35 - DUHAMEL G. : Les localisations à la moelle osseuse de lymphosarcomes. Leur place par rapport aux productions lymphoïdes de la moelle. Ann. Ana. path. Paris, 1964, 9, 2, 197.
- 36 - DUHAMEL G., MARCHAL G. : Les réticuloses malignes localisées à la moelle osseuse. Diagnostic par la biopsie de moelle osseuse. (A propos de cinq observations). Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1962, 2, 6, 853-867.
- 37 - DUMONT J. : Histologie et cytologie de leucémies aiguës sous traitement. Mémoire pour le Certif. Hématol. Sup.
- 38 - EWALD O. : Die leukemische Reticuloendotheliose. Deutsches Arch. Klin. Med. 1923, 142, 222.
- 39 - FAUVET J. : Les métastases cancéreuses : La Rev. Prat. 1960, X, 22, 2387.
- 40 - FLANDRIN G. : Contribution de l'examen histologique médullaire à l'étude des infiltrations lymphocytaires anormales de la moelle osseuse chez l'adulte. Thèse Paris 1966.

- 41 - FLANDRIN G., RIPAULT J. : Histiolymplocytose médullaire et splénique de l'adulte. Etude de 19 cas. Actualités hématologiques. Paris 1969. p. 18. Masson Edit.
- 42 - FOA R., FOA C., MURATORE R., OLMER J. : Localisation ultrastructurale des peroxydases de quelques cellules myéloïdes. C.R. Séances. Soc. Biol. 1970, 3, 591.
- 43 - FOA R., PERRIMOND H., ORSINI A., MORATORE R. : Etude cytochimique et ultrastructurale d'une observation de leucémies aiguës à cellules monocytoïdes. C.R. Séances. Soc. Biol. 1970, 3, 593.
- 44 - FREIREICH E.J., FREI E. : Recent advances in acute leukemia. Progress. Hematol. 1964, 4, 187-202.
- 45 - FRIEDMAN R.M., STEIGBIGEL N.H. : Histiocytic medullary reticulosis. Amer. J. Med. 1965, 38, 130-133.
- 46 - GERBER G., ALTMAN K.I. : Mechanism of collagen synthesis. Nature, 1961, 189, 813.
- 47 - GIVLER R.L. : Lymphocytic leukemia with coexistent localized reticulum cell sarcoma. Cancer 1968, 21, 6, 1184.
- 48 - MAC GOVERN V.J., MORROW A.W., THOMSON E.I. : A case of histiocytic medullary reticulosis. J. Path. and Bact. 1951, 63, 340-343.
- 49 - GOSSELIN G.R., HANLON D.G., PEASE G.L. : Leukemic reticuloendotheliosis. Canad. Med. Ass. J. : 1956, 74, 886.
- 50 - HASHIMOTO M. : Pathology of bone marrow. Acta Haemat. (Basel) 1962, 27, 193.
- 51 - HUTT M.S.R., PINNIGER J.L., WETHERLEY MEIN G. : The myeloproliferative disorders with special references to myelofibrosis. Blood, 1953, 8, 295.

- 52 - ISRAELS M.C.G. : Myeloid reticulosis. Its diagnosis and course. The Lancet, 1951, 1 : 978.
- 53 - ISRAELS M.C.G. : The reticulosis. A clinicopathological study. The Lancet, 1953, 2 : 525.
- 54 - KUNDEL D.N., BRECHER G., BODEY G.P., BRITTIN G.M. : Reticulin fibrosis and bone infarction in acute leukemia. Implications for prognosis. Blood, 1964, 23, 4, 526.
- 55 - LAZLO J., GRODE H.E.,: Granulocytic leukemia and reticulum cell sarcoma. Cancer, 1967, 20, 545.
- 56 - LEE S.L., ROSNER F., ROSENTHAL N., ROSENTHAL R.L. : Reticulum cell leukemia. Clinical and hematologic entity. New-York State J. of Med. 1969, 69, 3, 422.
- 57 - LEONARD B.J., ISRAELS M.C.G., WILKINSON J.F. : Myelosclerosis. A clinicopathological study. Quart. J. Med. 1957, 26, 131.
- 58 - LEVY J.P., LORTHOLARY P. : Cytologie pratique du sang. Edit. Douin, 1966.
- 59 - LEVY J.P. : Classification cytologique des leucémies aiguës. Journées d'Hématologie. Paris 1965.
- 60 - LEWIS S.M., SZUR L. : Malignant myelosclerosis. Brit. Med. J., 1963, 2, 472.
- 61 - LORTHOLARY P. : Intérêt de la cytochimie dans l'étude et le classement des leucémies aiguës. Importance de ce classement. Journées d'Hématologie. Paris 1965.
- 62 - LORTHOLARY P., LEVACHER A., RIPAUT J., TEILLET F., BOIRON M. et BERNARD J. : Sur un cas de leucémie à grands lymphocytes avec réticulosarcome terminal. Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 2529.

- 63 - MARCHAL G., DUHAMEL G. : Anatomie pathologique des leucémies aiguës. La Rev. Prat. 1963, XIII, 16, 1969.
- 64 - MARIN-PARDILLA M., DARIUSH FAHIMI, MCLONEY W.C. : Leukemic reticulum cell sarcoma (Reticulum cell sarcoma terminating in acute leukemia). The Amer. J. Clin. Path., 1964, 41, 4, 402.
- 65 - MARSHALL A.H.E. : Histiocytic medullary reticulosis. J. Path. and Bact. 1956, 71, 61.
- 66 - MATHE G., SEMAN G. : Aspect histologique et cytologique des leucémies et hématosarcomes. Maloine Edit. Paris 1963.
- 67 - MATHE G., TUBIANA M., CALMAN F., SCHLUMBERGER J.R., BERUMEN L., CHOQUET C., CATTAN A., SCHNEIDER M. : Les syndromes de leucémie aiguë apparaissant au cours de l'évolution des hématosarcomes et des leucémies chroniques (Analyse clinique). Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1967, 7, 4, 543.
- 68 - MATHE G. : Nomenclature et classification des leucémies et hématosarcomes. La place des leucémies aiguës et leurs diverses variétés. La Rev. Prat. 1963, XIII, 16, 2049.
- 69 - MEACHAM G.C., WEILBERGER A.S. : Early atypical manifestation of leukemia. Ann. Int. Med. 1954, 41, 780, 797.
- 70 - MEDFORD F.E. : Histiocytic medullary reticulosis report of a case. Arch. Int. Med. 1965, 116, 589-593.
- 71 - MITUS W.J., MEDNICOFF I.B., WITTELS B., DAMESHEK W. : Neoplastic lymphoid reticulum cells in the peripheral blood : a histochemical study. Blood. 1961, 17, 206.
- 72 - NATELSON E.A., LYNCH E.C., HETTIG R.A., ALFREY C.R. : Histiocytic medullary reticulosis. Arch. Int. Med. 1968, 122, 223.

- 73 - OBERLING C. : Les réticuloses. Le Progrès Médical 1953, 11, 259.
- 74 - PERSAUD V. and HOOD J.K. : Histiocytic medullary reticulosis: report of the first case in Jamaica. Am. J. Clin. Path. 1967, 48, 396.
- 75 - PEGRUM G.D., RISDON R.A. : The haematological and histological findings in 18 patients with clinical features resembling those of myelofibrosis. Brit. J. of Haemat. 1970, 18, 475.
- 76 - PITCOCK J.A., REINHARD E.H., JUSTUS B.W., MENDELSON R.S. : A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. Ann. Int. Med. 1962, 57, 73.
- 77 - RAPPOPORT H. : Tumors of the hematopoietic system. Armed Forces Institute of Path. Washington D.C., 1966.
- 78 - RUBIN A.D., DOUGLAS S.D., CHESSIN L.N., GLADE P.R., DAMESHEK W. : Chronic reticulolymphocytic leukemia. Reclassification of "leukemic reticuloendotheliosis" through functional characterization of the circulation mononuclear cells. Amer. J. Med. 1969, 47, 1, 149.
- 79 - SANERKIN N.G. : Stromal changes in leukemic and related bone marrow proliferations. J. of Clin. Path. 1964, 17, 5, 541.
- 80 - SCHAISON G. : Les leucoblastoses médullaires partielles. A propos de 19 observations. Thèse Paris 1965.
- 81 - SCOTT R.B., ROBB-SMITH A.H.T. : Histiocytic medullary reticulosis. The Lancet 1939, 1, 194-198.
- 82 - TEXIER J.L. : Les réticulosarcomes lymphoïdes. Les livrets du médecin, 1970, II, 1, 52.

- 83 - TANZER J., RIPAULT J., FLANDRIN G., JACQUILLAT C., :
Fibroses médullaires. Actualités Hématologiques 1970 - 87.
- 84 - VAITHIANATHAN T., FISKIN S., GRUHN J.G. : Histiocytic
medullary reticulosis. Amer. J. Clin. Pathol. 1967, 47, 160.
- 85 - VAITHIANATHAN T., BOLONIR S., GRUHN J.G. : Leukemic
reticuloendotheliosis. Amer. J. Clin. Pathol. 1962, 38, 605.
- 86 - WAITZ R., MAYER G., MAYER S. : Les principales formes cli-
niques des ostéomyéloscléroses cryptogénétiques de l'adulte.
In Myelosclerosis and panmyelopathy. 8ème congrès Vienne.
Août-Sept. 1961. C.R. Bâle. Karger 1962, part. 1 - 90-100.
- 87 - WETHERLEY-MEIN G. : The myeloproliferative syndromes
lecture on haematology. Ed. by F.G.J. Hayhoe. p. 126.
- 88 - WILLIAMS M.J. : Myeloblastic leukemia preceded by prolonged
hematologic disorder. Blood, 1955, 40, 502-509.
- 89 - YAM L.T., CASTOLAI G.L., GARVEY M.B., MITUS W.J. :
Functional cytogenetic and cytochemical study of the
leukemic reticulum cells. Blood. 1968, 32, 1, 90.
- 90 - ZAK F.G., RUBIN E. : Histiocytic medullary reticulosis :
Amer. J. Med. 1961, 31, 813.
- 91 - ZEFFREN L., ULTMANN J.E. : Reticulum cell sarcoma
terminating in acute leukemia. Blood 1960, 15, 277.
- 92 - ELLIS J. VAN SLYCK, L. WEISS, M. DULLY : Chromosomal
evidence for the secondary role of fibroblastic prolifera-
tion in acute myélofibrosis. Blood. 1970, 36, 729.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Le Recteur de l'Académie de PARIS,

Robert MALLET

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
de Créteil,

M. RAPIN

VU,
Le Président de thèse,

M. Bernard DREYFUS

